

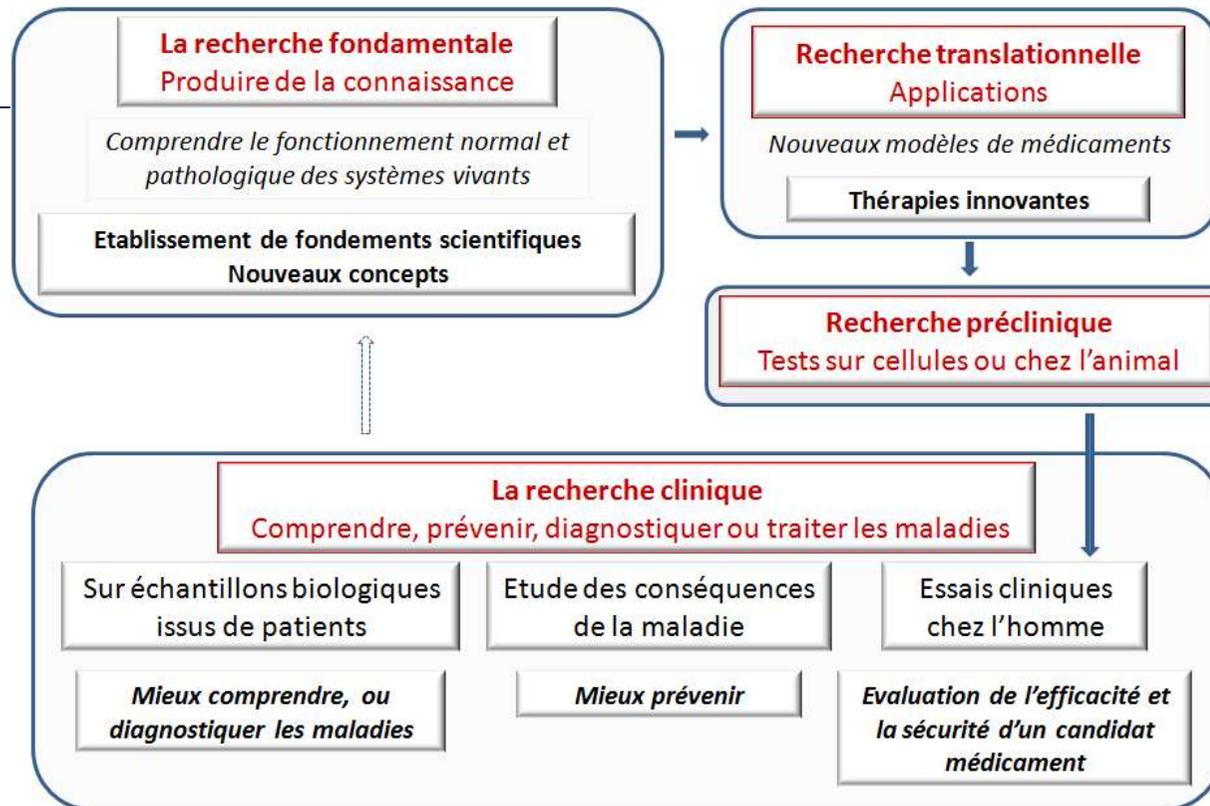
# La recherche bio-médicale en cancérologie

---

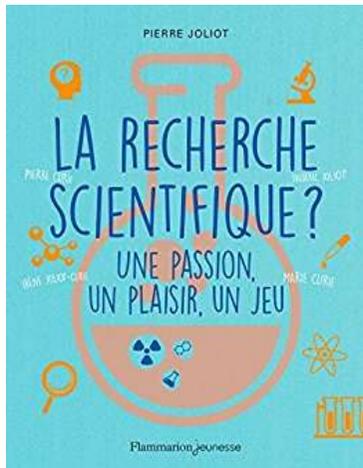
**Maguy DEL RIO**

Chercheure en Cancérologie  
Patiente partenaire  
Institut du Cancer de Montpellier

# Les différentes recherches bio-médicales



*Prospectives ou rétrospectives*



# Plan de la présentation

- **Bases de la biologie cellulaire**

La tumeur, la cellule, comment les étudier ?

- **Exemple d'une recherche du fondamental à la clinique**

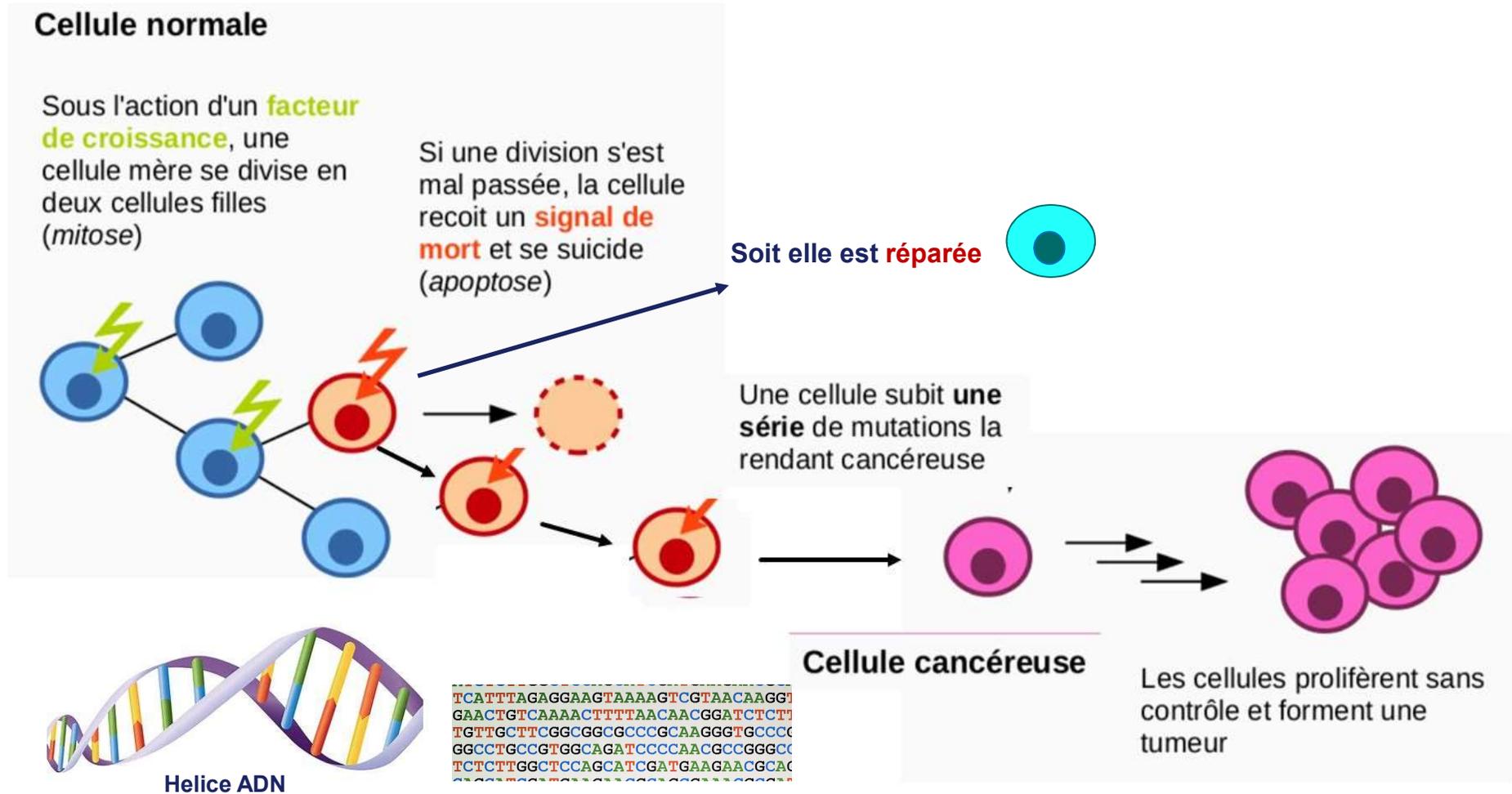
L'histoire D'HER2

- **Le cancer du sein: ou en est-on?**

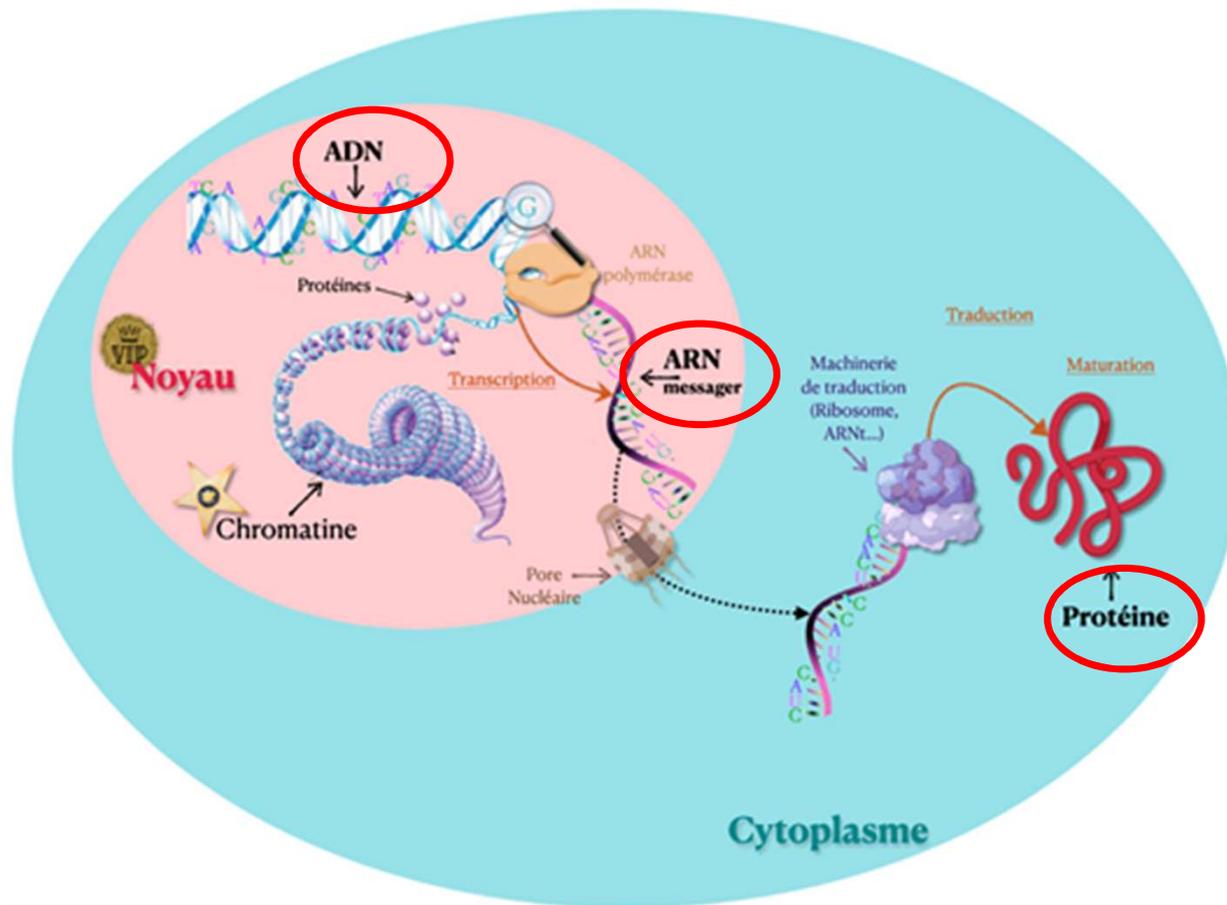
Stratégies thérapeutiques

- **Participations des patient.e.s en recherche**

# Le cancer: quand la cellule devient immortelle

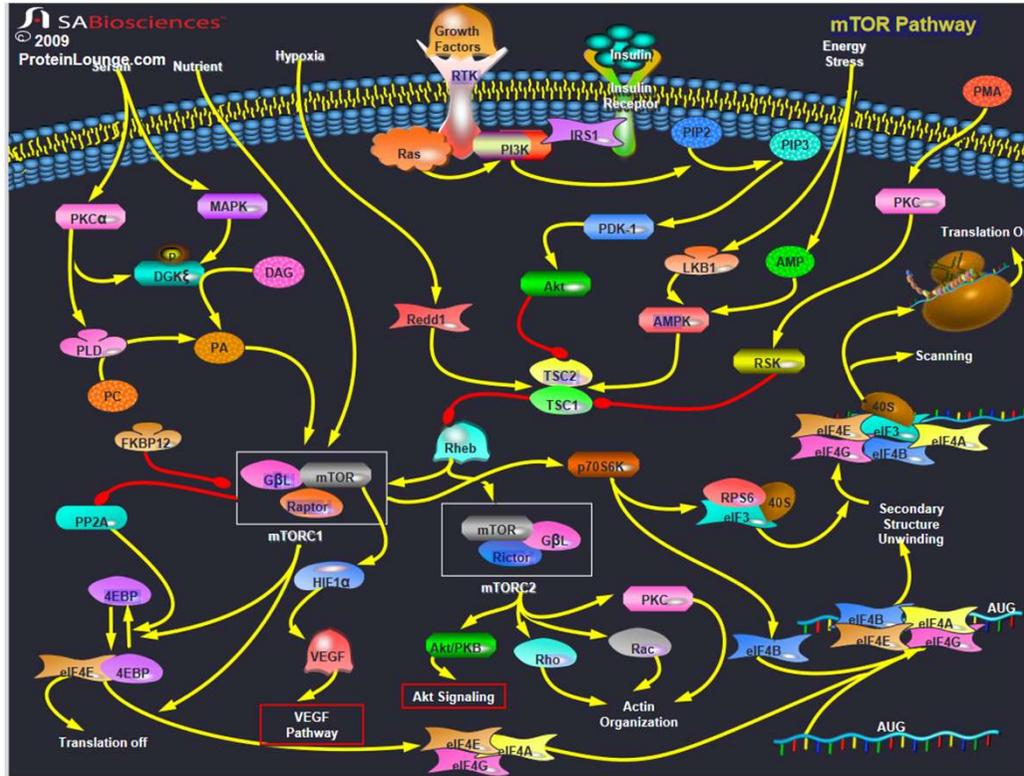


# Cellule : une organisation complexe

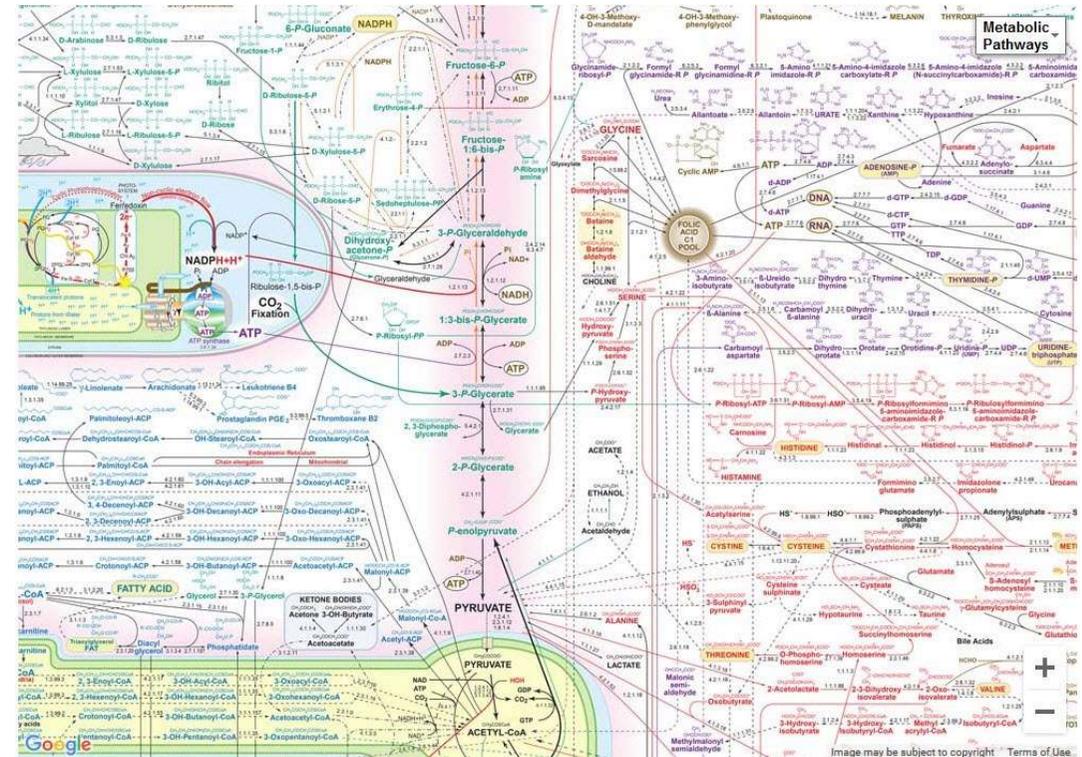


- **ADN:** génomique  
séquençage  
Recherche de mutations
- **ARN:** transcriptomique  
Ensemble ARNm  
Profil d'expression génique
- **Protéine:** protéomique  
Recherche de protéines  
spécifiques du cancer

# Cellule : une organisation complexe

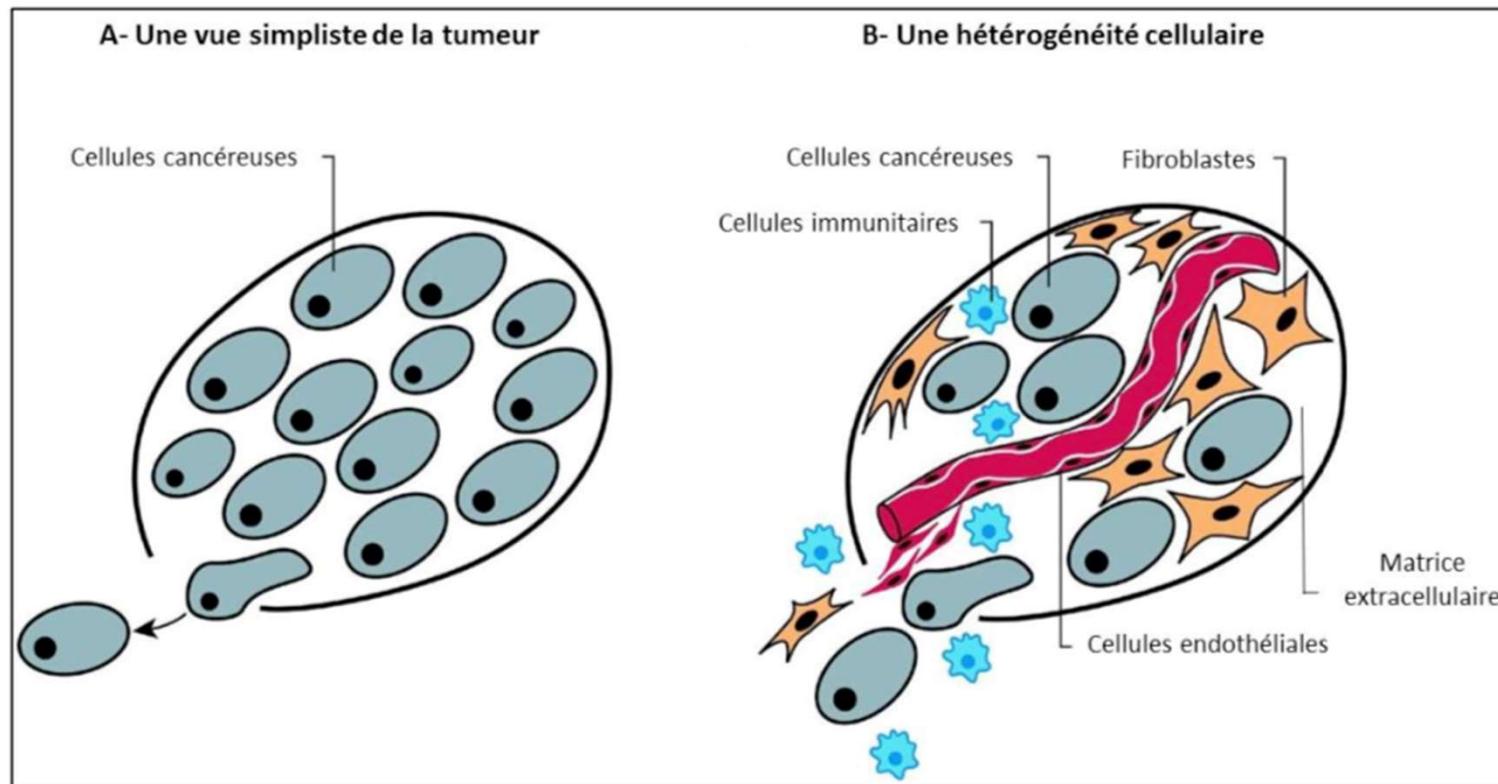


Signalisation cellulaire



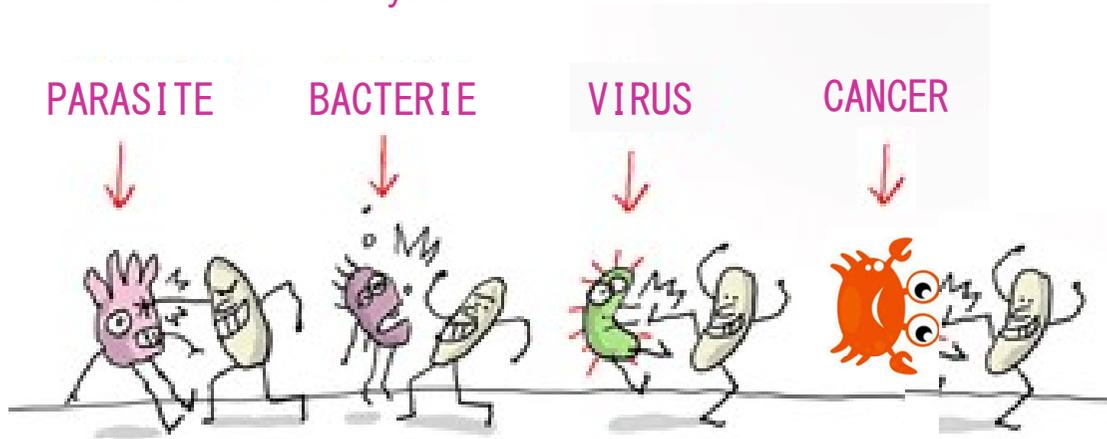
Signalisation métabolique

# Tumeur : une organisation complexe



# Immunothérapie

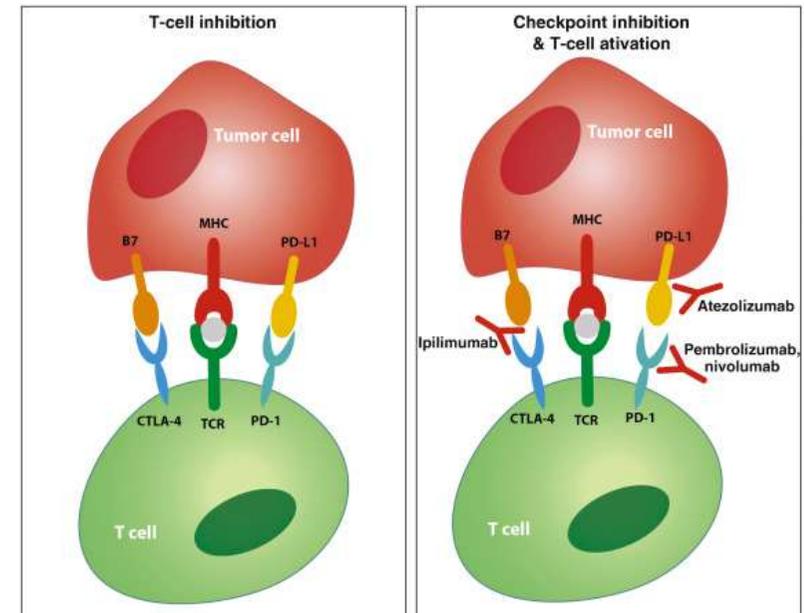
le non soi est reconnu comme un danger  
 -> activation du système immunitaire



Réveiller/stimuler le système immunitaire

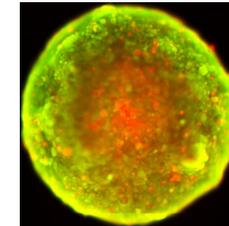
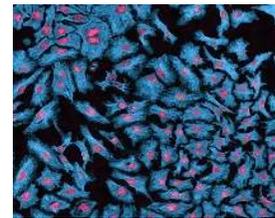
Inhiber les freins

**Pembrolizumab**  
**Nivolumab**  
**Atezolizumab**  
**Ipilimumab**  
 $\alpha$ -CTLA-4  $\alpha$ -PD-1/PDL-1



# Quels sont nos outils biologiques?

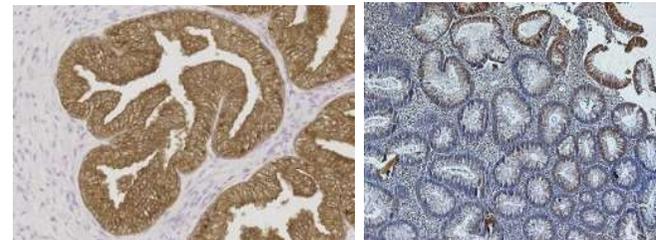
- **Modèles cellulaires** ATCC



- **Modèles pré-cliniques**  
Comité d'éthique

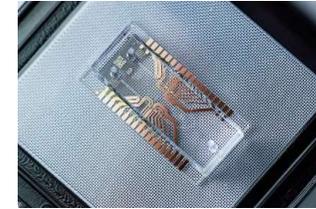


- **Echantillons de patients**  
CORT

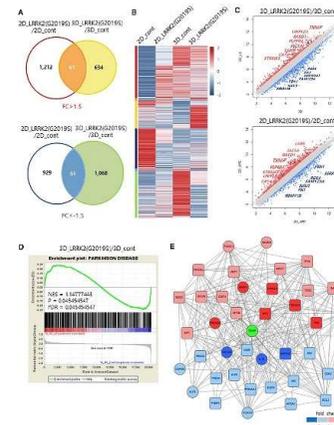


# Quels sont nos outils expérimentaux?

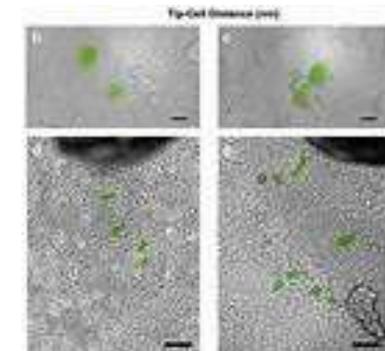
## ➤ Matériel de laboratoire



## ➤ Outils informatiques



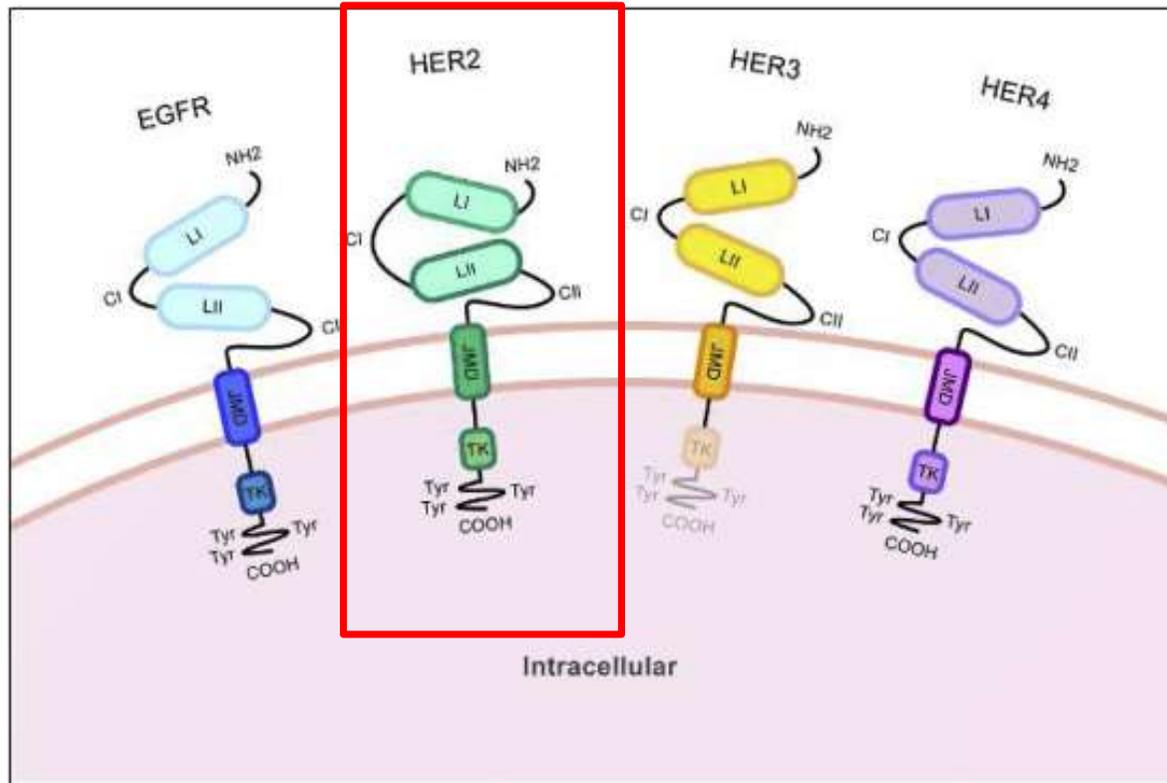
## ➤ Nouvelles technologies



# Plan de la présentation

- **Bases de la biologie cellulaire**  
La tumeur, la cellule, comment les étudier ?
- **Exemple d'une recherche du fondamental à la clinique**  
L'histoire D'HER2
- **Le cancer du sein: ou en est-on?**  
Stratégies thérapeutiques
- **Participations des patient.e.s en recherche**

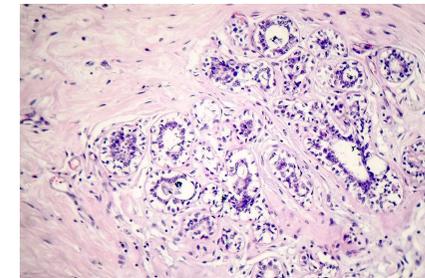
# L'exemple d'HER2



## HER2

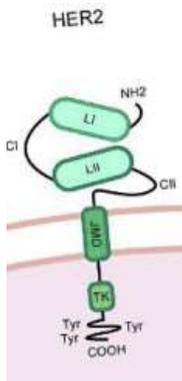
un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération ...

La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée chez **12 à 20 %** des femmes atteintes d'un **cancer du sein**.



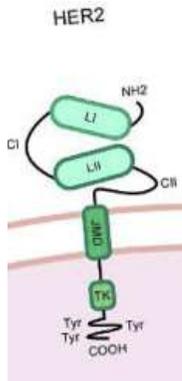
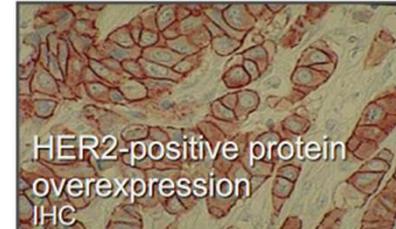
# Recherche fondamentale

- **1982** : Identification du gène « *neu* » codant pour la protéine chez le rat avec activité oncogénique (Weinberg)
- **1984**: Découverte de l'homologue humain du gène *neu* (3 équipes)
- **1984**: Lien avec le cancer du sein (Slamon)
- **1987**: Recherche de facteurs de récurrence et de survie dans K sein



# Recherche translationnelle

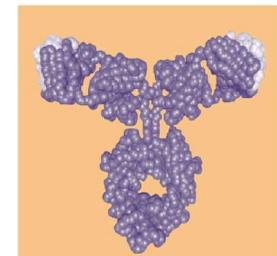
- **Etude K sein HER2 positifs**



- **1988:** Développement d'un anticorps murin (Genentech)  
**Preuve du concept** dans les lignées cellulaires et modèles de xénogreffes (pré-clinique)

- **1989:** Production et purification de l'anticorps HER2

- **1990:** Humanisation de l'anticorps

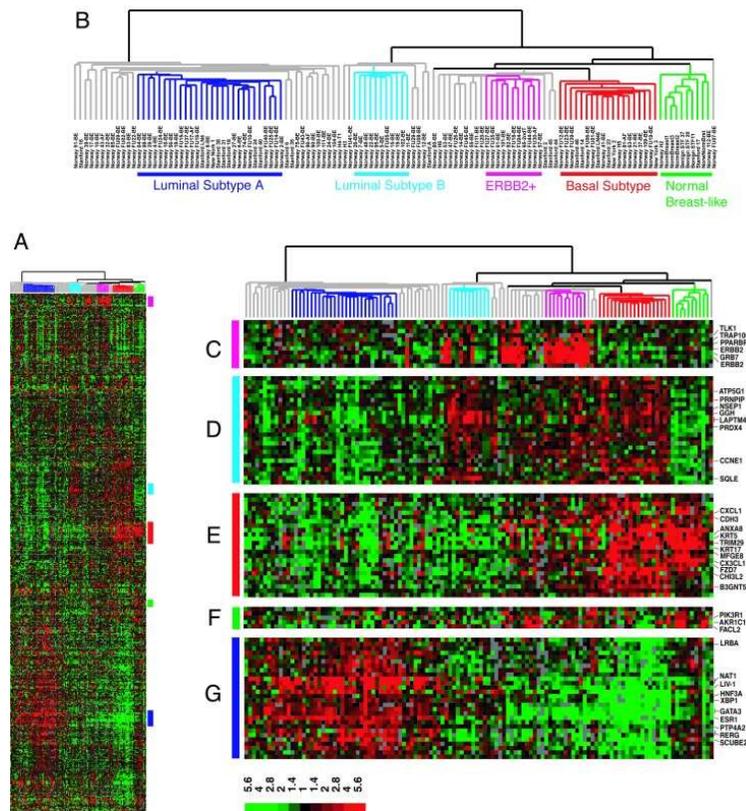


*Herceptine*  
*Trastuzumab*

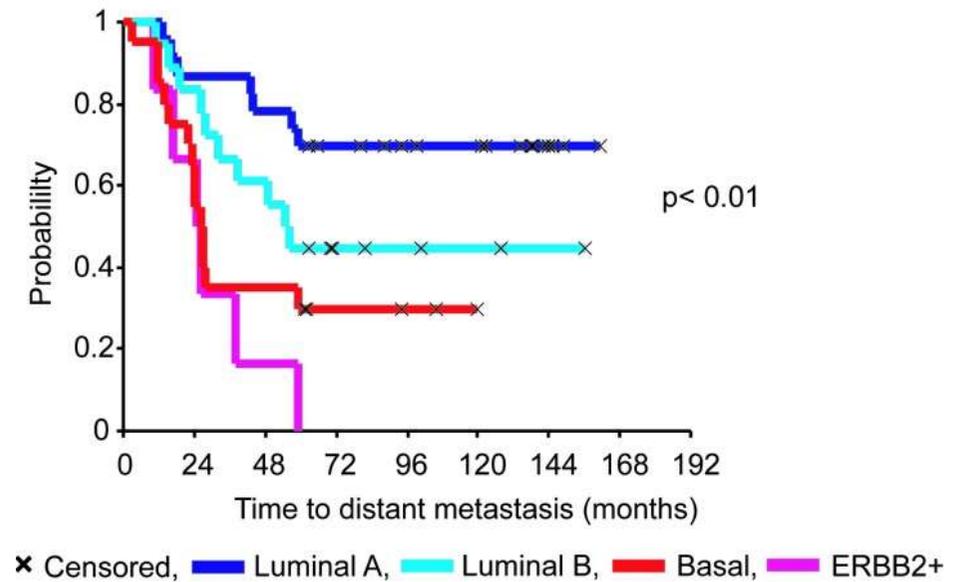
6 ans

# Les différents sous-types de K sein

## Profils d'expression génique

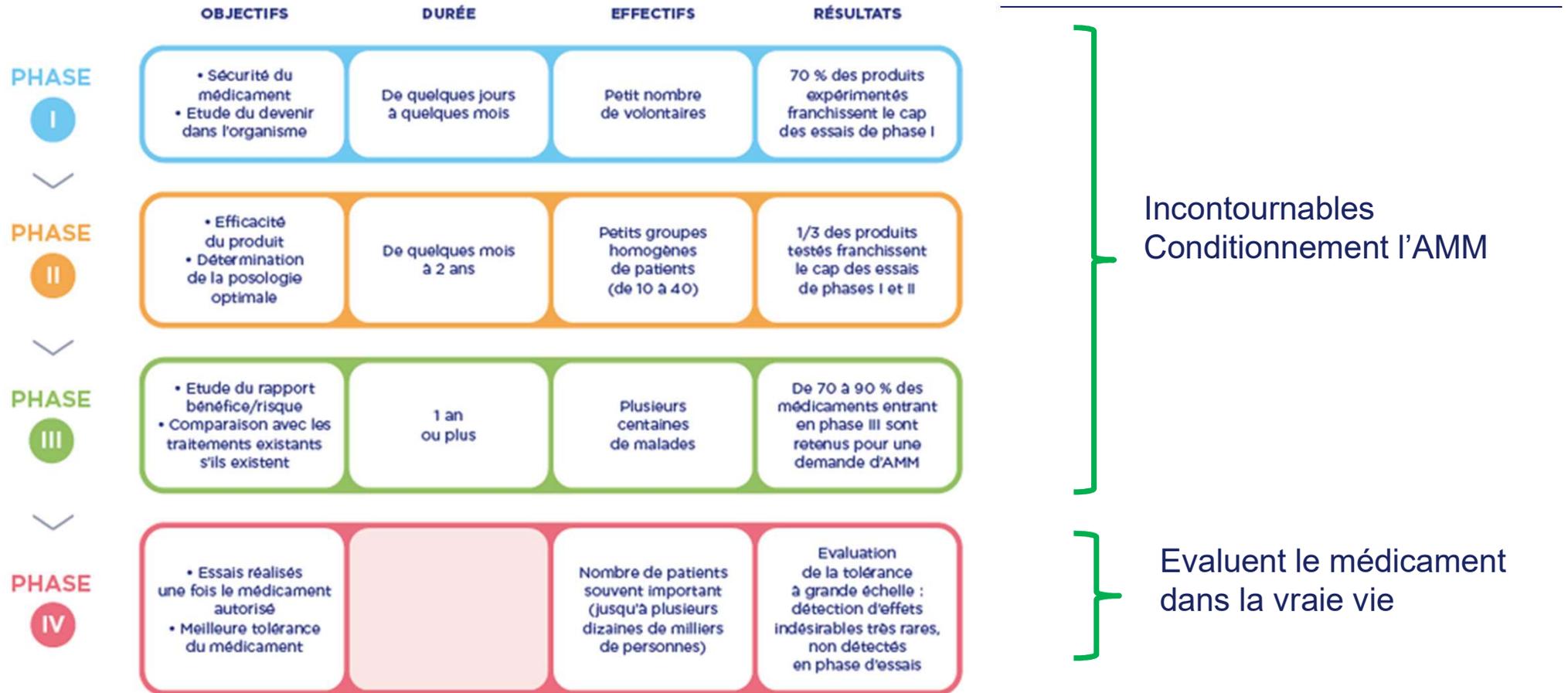


A van't Veer data set



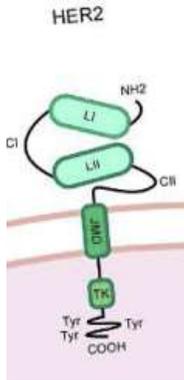
*Sorlie et al., 2003*

# Les essais cliniques

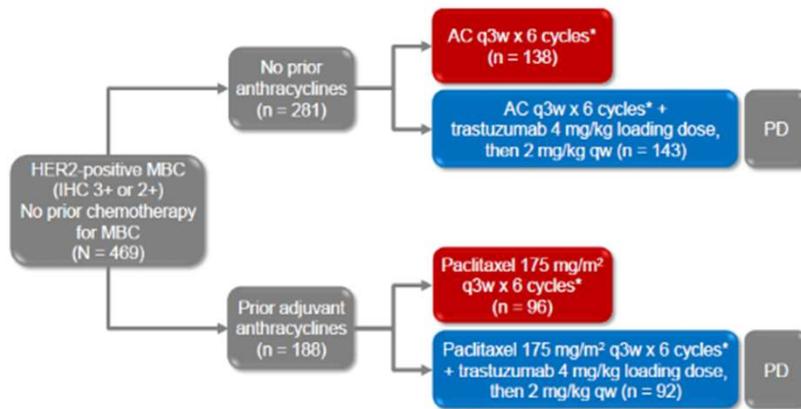


Source : Leem

# Recherche clinique: *trastuzumab*, les études pivotales

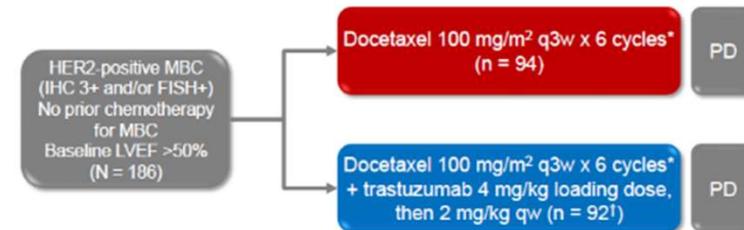


## HO648g Anthracycline ou paclitaxel avec ou sans trastuzumab



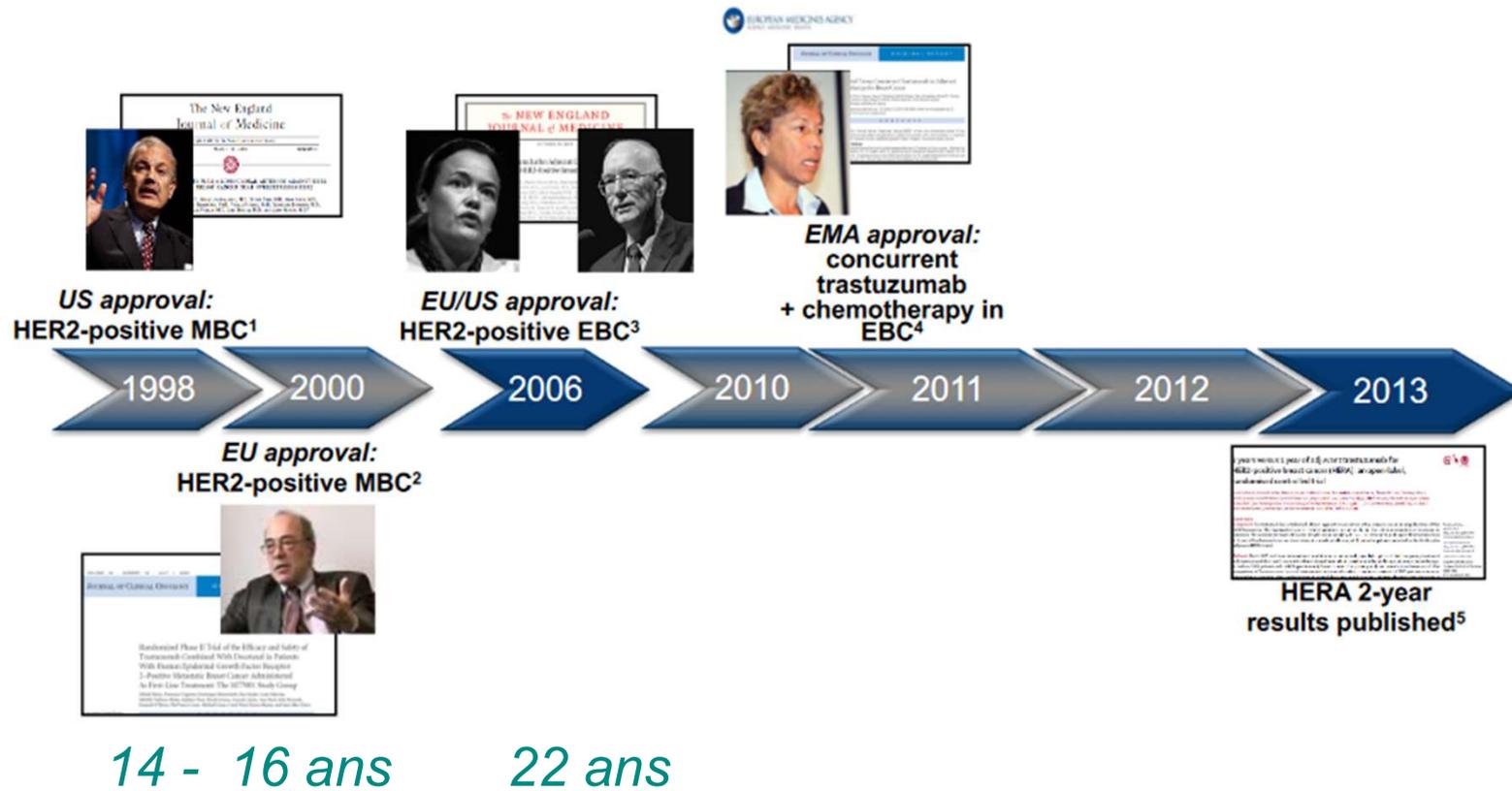
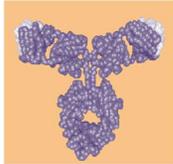
Slamon DJ, et al. *N Engl J Med* 2001; 344:783–792.

## M77001: Docetaxel avec ou sans trastuzumab



Marty M, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265–4274.

# Recherche clinique → AMM



BC, breast cancer; EBC, early breast cancer;  
 EMA, European Medicines Agency;  
 MBC, metastatic breast cancer.

1. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med* 2001; **344**:783–792;
2. Marty M, et al. *J Clin Oncol* 2005; **23**:4265–4274;
3. Piccart-Gebhart MJ, et al. *N Engl J Med* 2005; **353**:1659–1672;
4. Perez EA, et al. *J Clin Oncol* 2011; **29**:4491–4497;
5. Goldhirsch A, et al. *Lancet* 2013 [Epub ahead of print].

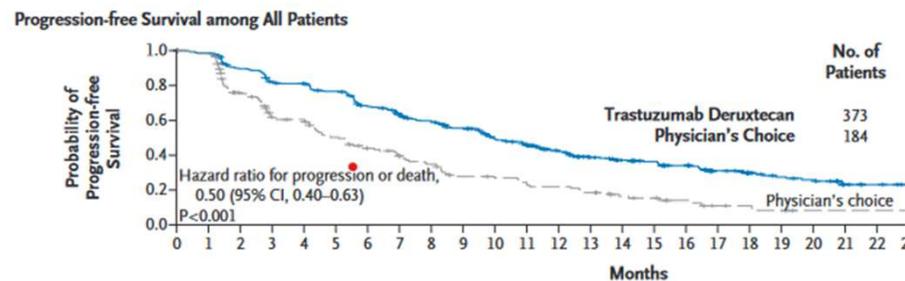
# Aujourd'hui ...

## Nouveaux anticorps

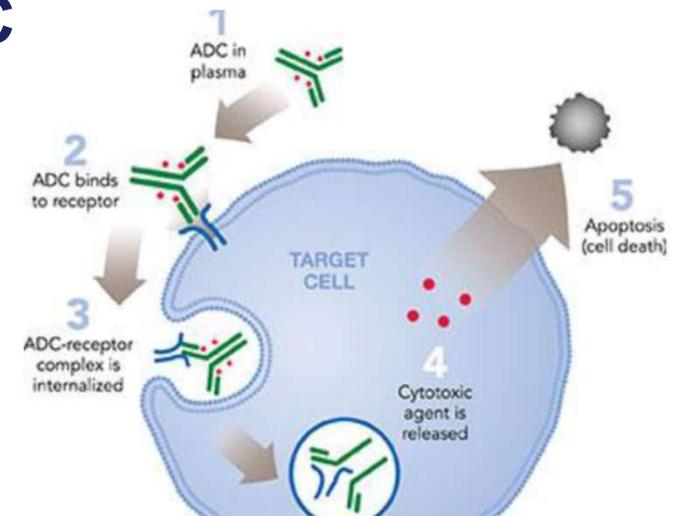
- *Pertuzumab (Perjeta)*
- *Trastuzumab Emtansine (Kadcyla)*
- *Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu)*



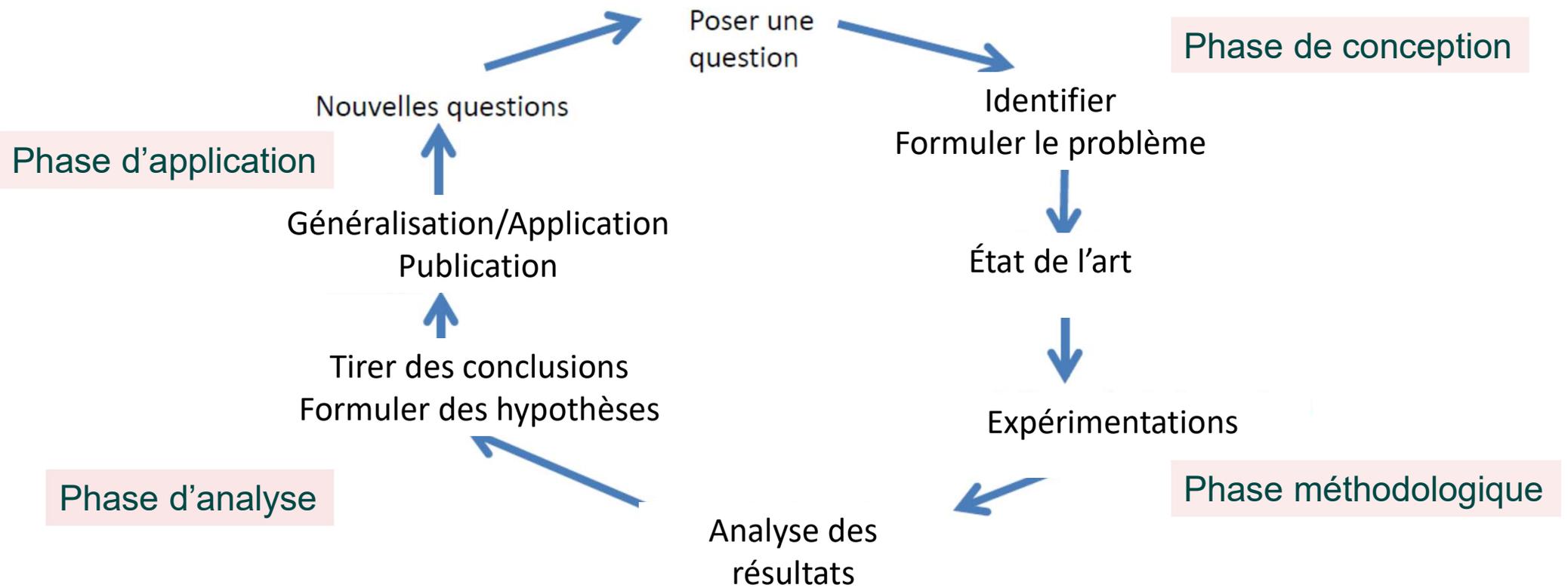
HER2-low metastatic breast cancer



## Des anticorps chargés ADC



# Recherche: par ou commencer?



**Sérendipité** est le fait de faire par hasard une découverte inattendue qui s'avère ensuite fructueuse, notamment dans le domaine des sciences. (Flemming/penicilline)

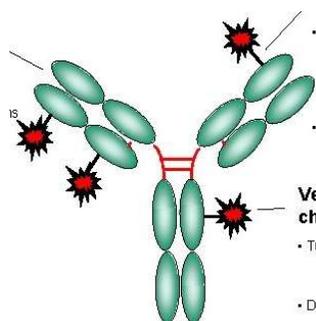
# Plan de la présentation

- **Bases de la biologie cellulaire**  
La tumeur, la cellule, comment les étudier ?
- **Exemple d'une recherche du fondamental à la clinique**  
L'histoire D'HER2
- **Le cancer du sein: ou en est-on?**  
Stratégies thérapeutiques
- **Participations des patient.e.s en recherche**



# Des anticorps chargés

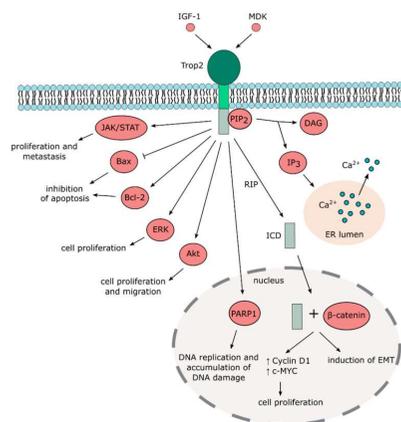
## Anti-HER2



Trastuzumab  
Emtansine  
KADCYLA

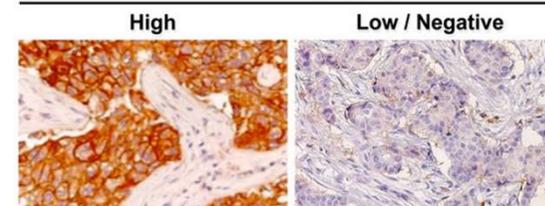
Trastuzumab  
Deruxtecan  
ENHERTU

## Anti-TROP2



Sacituzumab  
Govitecan  
TRODELVY

### Membrane Trop-2

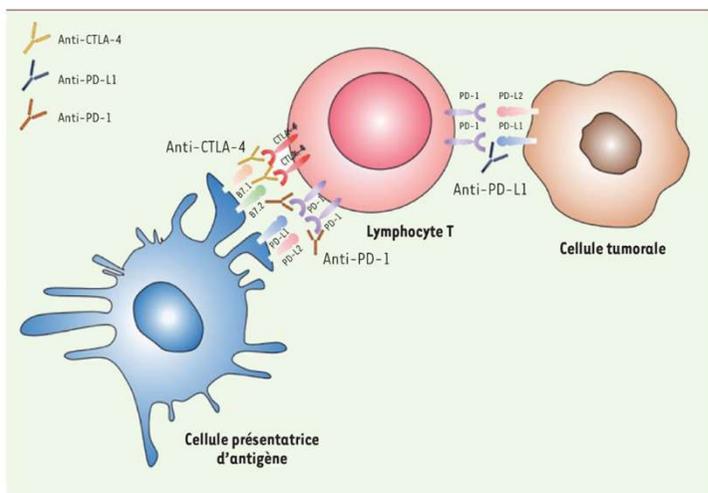


*Le médicament a obtenu son AMM le 22 novembre 2021.*

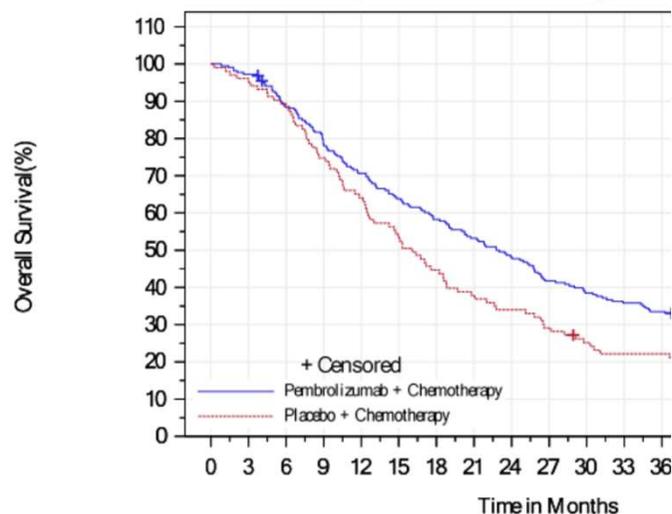
*Autorisation d'accès précoce 2023 cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie*

# Immunothérapie

Activer ou de renforcer la défense immunitaire dirigée contre la tumeur



Etude KEYNOTE-355 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



**IMFINZI (durvalumab)**  
étude Phase II évaluation de l'efficacité de la combinaison olaparib, durvalumab et du fulvestrant chez des patients ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé ER positif et HER2 négatif sélectionnés selon des critères prédictifs de sensibilité à l'olaparib.

Pour les CSTN en association avec la chimiothérapie  
(Atézolizumab/Tecentriq, Pembrolizumab/Keytruda (anti-PD-L1))

# Systeme de réparation: inhibiteurs de PARP

1970: découverte de l'enzyme PARP

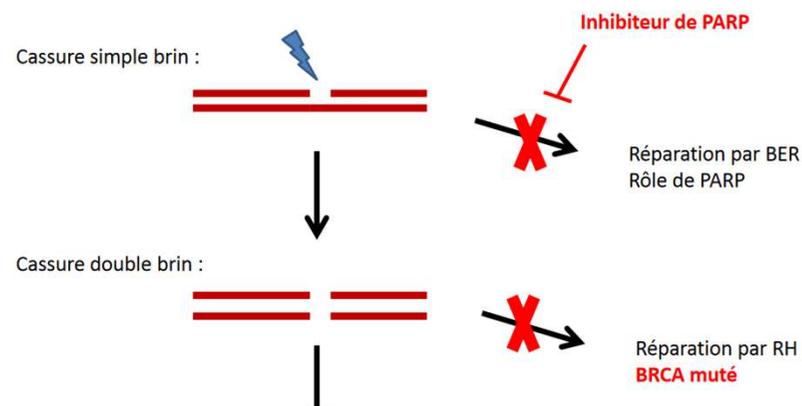
1980: Découverte que son activation est liée aux dommages de l'ADN et de son rôle essentiel dans la réparation

2005: Découverte d'une activité anti-tumorale des inhibiteurs de PARP pour les cellules mutées pour BRCA

2015 • **OLAPARIB** : AMM France en 2015 si mutation germinale BRCA

- **Olaparib**
- **Veliparib**
- **Talazoparib**
- **Rucaparib**
- **Niraparib**

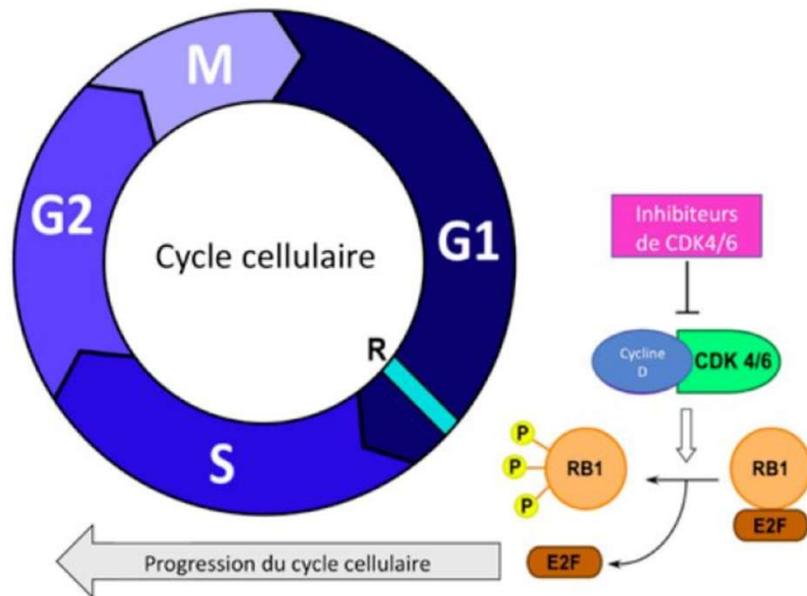
## PARP et BRCA



## Principe de létalité synthétique

- 1 seul gène défectueux → peu ou pas d'effet
- 2 gènes défectueux de façon combinée → mort cellulaire

# Régulation du cycle cellulaire: anti-CDK4/6

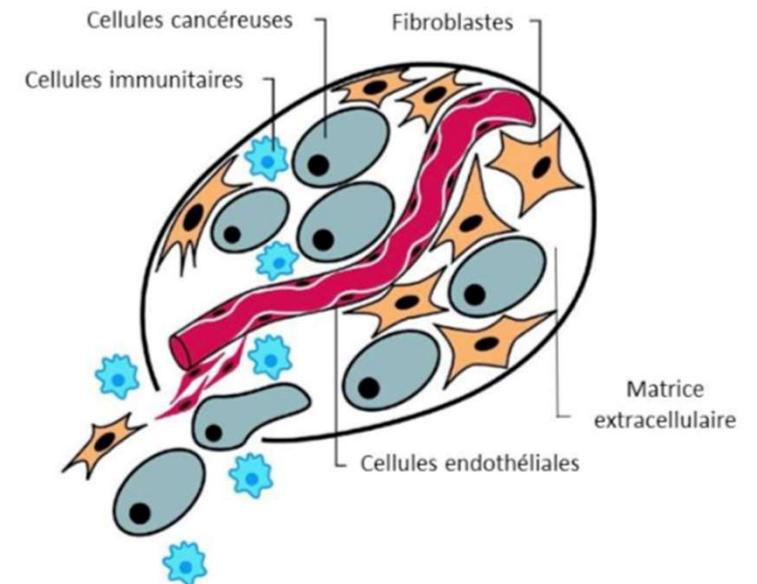


*Palbociclib*  
*Ribociclib*  
*Abemaciclib*

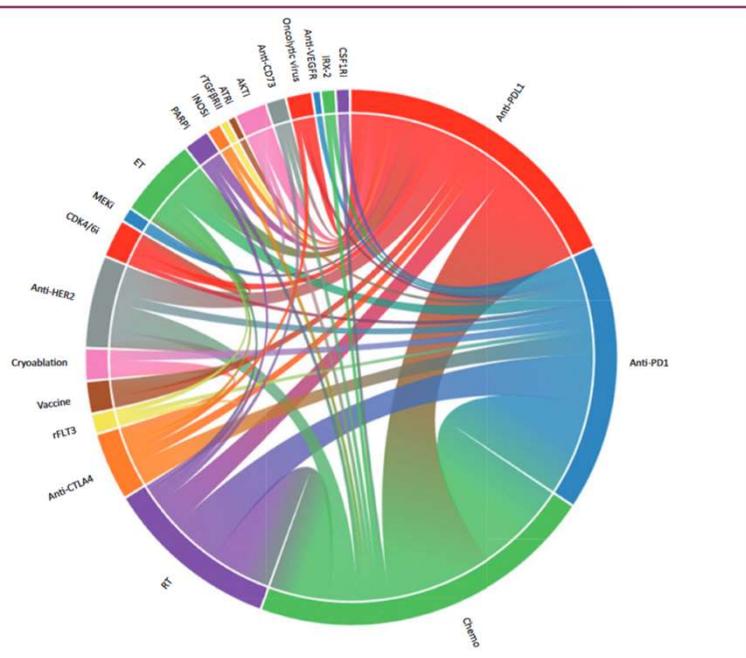
AMM pour **cancer du sein RH+ HER2-** avancé ou métastatique, associés à l'hormonothérapie

# Perspectives

- Classifier encore plus finement les tumeurs par analyse génomique
  - Arriver à une médecine de précision
  - Stratégie thérapeutiques personnalisées
  - Désescalade thérapeutique
- ***Donner la bonne thérapie au bon patient***
- Recherche sur d'autres voies de signalisation
  - Voie PIK3/Akt/mTOR
- Biopsie liquide
  - Détection de mutations sur ADN tumoral circulant
- Recherche autour du microenvironnement
  - Vascularisation, autres cellules
  - Interactions, modification du milieu

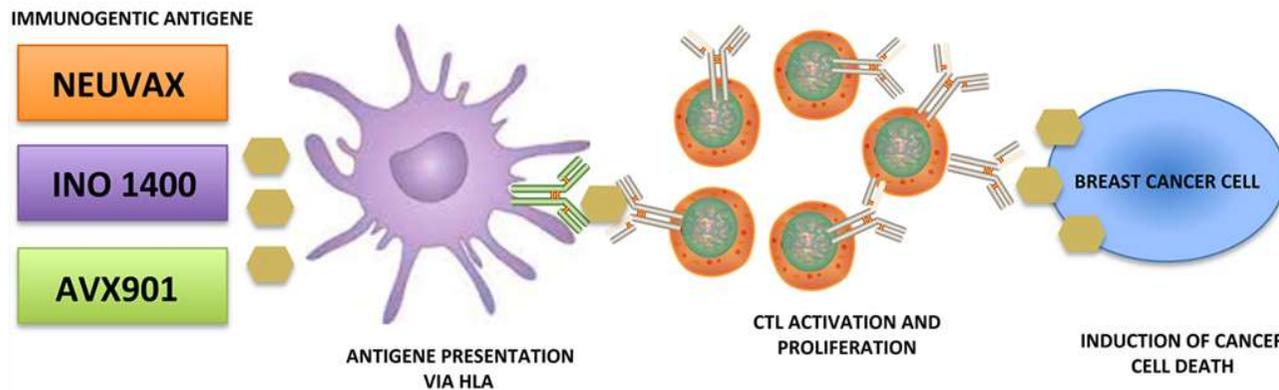


# Combinaisons de traitements



*l'objectif est de trouver de nouvelles **combinaisons thérapeutiques** susceptibles de cibler simultanément plusieurs catégories de cellules et différents mécanismes biologiques*

# A plus long terme ...Vaccin ARN ??



Vaccins ARN messenger personnalisés via la détermination des antigènes tumoraux par séquençage des tumeurs.

L'ARNm code pour des protéines antigéniques associées aux tumeurs.  
L'objectif est de stimuler son système immunitaire afin de freiner ou éliminer les cellules cancéreuses.

Actuellement plusieurs dizaines d'essais précliniques et cliniques (phases 1 et 2)

# Plan de la présentation

- **Bases de la biologie cellulaire**  
La tumeur, la cellule, comment les étudier ?
- **Exemple d'une recherche du fondamental à la clinique**  
L'histoire D'HER2
- **Le cancer du sein: ou en est-on?**  
Stratégies thérapeutiques
- **Participations des patient.e.s en recherche**

# Pourquoi impliquer les patients comme partenaires dans la recherche ?

---

- **Du point de vue patient :**

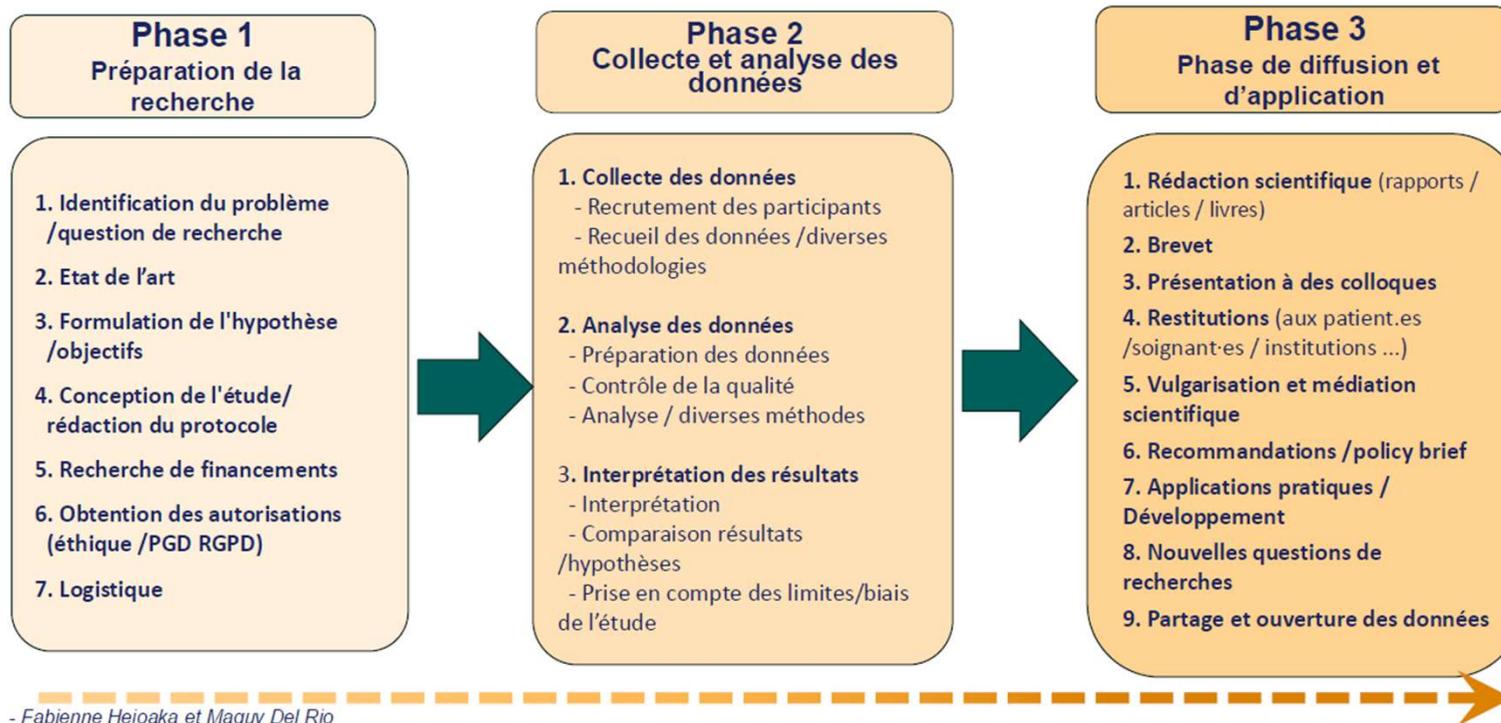
- Acteur et non plus sujet de recherche
- Reconnaissance de ses savoirs expérientiels
- Reconnaissance de sa capacité d'agir
- Besoin de connaître sa maladie et les innovations thérapeutiques
- Implication dans l'identification des questions de recherche

- 

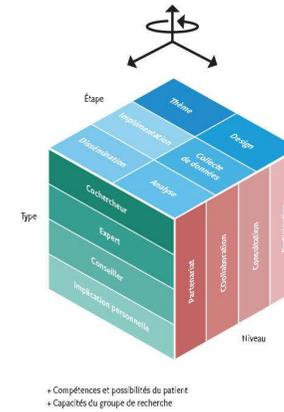
- **Du point de vue chercheur :**

- Être au plus près de vécu
- Capitaliser sur le retour d'expérience patient
- Améliorer ses connaissances sur les différentes formes , causes de la maladie
- Recherche plus pertinente
- Recherche plus en accord avec les attentes des patients

# Les différents champs possibles de la contribution des patient.e.s

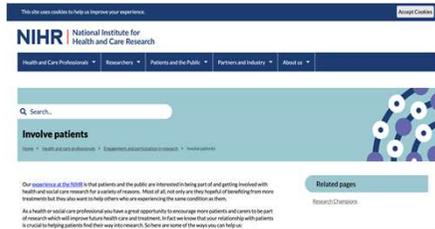


# Des initiatives de plus en plus nombreuses...



## Implication des patients dans la recherche en oncologie. Développement d'un cadre de référence en Suisse romande

Sara Colomer-Lahiguera, Tourane Corbière, Frédérique Reeb-Landry, Françoise Ninane, Alfredo Addeo, Manuela Eichler



***Merci pour votre attention***

---



Masterclass CSM– UDP 19 11 2024